

Longitudinal characterization of lymphangiogenesis in lungs of patients with diffuse alveolar damage(びまん性肺胞傷害におけるリンパ管新生の病理組織学的検討)

著者	山下 雅大
号	77
学位授与番号	2597
URL	http://hdl.handle.net/10097/45806

氏 名（本籍）
やま した まさ ひろ
山 下 雅 大

学 位 の 種 類
博 士（医 学）

学 位 記 番 号
医 博 第 2 5 9 7 号

学位授与年月日
平 成 20 年 3 月 25 日

学位授与の条件
学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻
東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）医科学専攻

学 位 論 文 題 目
Longitudinal characterization of lymphangiogenesis in lungs of patients with diffuse alveolar damage
（びまん性肺胞傷害におけるリンパ管新生の病理組織学的検討）

（主 査）

論 文 審 査 委 員
教授 張 替 秀 郎 教授 小 野 栄 夫
教授 貫 和 敏 博 教授 柴 原 茂 樹

論文内容要旨

要 約

肺線維症は傷害された肺組織の異常な修復過程を反映したものである、とする仮説がある。創傷治癒においてはリンパ管新生の特徴や役割が明らかにされつつあるが、肺線維症におけるリンパ管新生の検討はなされていない。本論文は、線維形成性の病態を呈する DAD (diffuse alveolar damage; びまん性肺胞傷害) におけるリンパ管新生の病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

方 法

急性間質性肺炎及び膠原病合併急速進行性間質性肺炎からなる DAD 15 症例の剖検肺組織および 4 剖検症例の正常肺組織を使用した。各症例の組織標本を Travis らによる DAD の病理学的病期分類に従って分類した。免疫組織化学的方法として D2-40 と CD34 をそれぞれリンパ管と毛細血管の同定に用い、それら脈管の病理組織学的特徴を明らかにした。線維化組織内にある新生リンパ管は、筋性脈管周囲に在る既存のリンパ管と区別して評価した。さらに、病変の進展過程に伴うリンパ管・毛細血管および肺間質量の変化は、1cm²あたりのリンパ管・毛細血管および間質密度を同じ領域の筋性肺動脈密度で補正した値で評価した。

結 果

硝子膜形成を特徴とする滲出期では、正常肺と比較して、補正リンパ管密度に変化を認めなかったが、補正血管密度の有意な上昇を認めた。腔内線維化病変の出現を主な特徴とする増殖期では、その線維化病変内にリンパ管の新生を認めた。他方、同病変内に血管の新生は認めなかった。滲出期と比較して、増殖期の補正血管密度および補正した既存のリンパ管密度には有意な変化を認めなかった。蜂巢肺の形成を特徴とする線維化期では、増殖期と比較して既存および新生の補正リンパ管密度に有意な変化を認めなかったが、補正血管密度の有意な低下を認めた。3 病期間の補正間質密度を比較すると、増殖期では滲出期と比較して有意な上昇を認め、さらに線維化期では増殖期と比較して有意で著明な低下を認めた。連続切片を用いて増殖期の腔内線維化病変内の新生リンパ管の形態的特徴を検討したところ、一部の新生リンパ管は既存のリンパ管との間に連続性のない孤立した構造とさらに拡張した形状を呈していた。増殖期後期および線維化期における連続切片では、確認しえた全ての新生リンパ管は既存リンパ管との間に連続性を獲得しその形状は虚脱していた。新生リンパ管の内皮細胞では、二重染色においてマクロファージのマーカーである CD68 と D2-40 および別のリンパ管マーカーである vascular endothelial growth

factor receptor-3 (VEGFR-3) との共発現が確認された。

考 察

DAD の増殖期の腔内線維化病変に認めた新生リンパ管は、可逆性の病態である創傷治癒や気管支炎でみられる様な新生血管との対構造をとらず、これらの病態とは異なる様式を示した。この非対構造が DAD 病態の不可逆性に関与している可能性が考えられる。線維化期の間質密度の低下には、本来リンパ管が保持する水分ドレナージ機能が関与している可能性が考えられた。このことは、さらに蜂巢肺に至る肺構造のリモデリングを助長している可能性がある。その際にリンパ管による膠原線維の吸収作用が関与しているかは興味深い点であり、今後の検討課題と考えられる。CD 68 と D 2-40 や VEGFR-3 との共発現は、マクロファージのリンパ管内皮への形質転換という従来とは異なる新たなリンパ管新生の機序の可能性を示唆し、腔内線維化病変の新生リンパ管に認められた孤立構造を説明する所見と考えられた。

結 語

ヒトの剖検肺組織を用いて DAD の各病理学的病期におけるリンパ管新生と血管新生の特徴を明らかにし、新生リンパ管が DAD 病態形成に果たす役割を考察した。今後は、リンパ管新生と蜂巢肺に代表される肺構造のリモデリングとの関連を動物実験などで実証し、肺線維症の治療モデルの開発に役立てたいと考えている。

審 査 結 果 の 要 旨

DAD は急性肺障害の一病理型であり臨床的にはARDS (acute respiratory distress syndrome : 急性呼吸促迫症候群) の病理像として良く知られている。DAD は病理組織学的特徴から、滲出期、増殖期、線維化期の3病期に分類されるが、終末期の線維化に至る機序については明らかにされていない。リンパ管ネットワークは、水分ドレナージ機能や免疫細胞の移動に関わるとされているが、創傷治癒においても重要な役割を果たしていると考えられている。肺線維症が傷害された肺組織の異常な修復過程を反映したものであるとすれば、線維化の過程においてもリンパ管ネットワークが何らかの役割を果たしている可能性が考えられるが、肺線維症におけるリンパ管新生の検討はなされていない。そこで、本研究は線維形成性の病態を呈するDADにおけるリンパ管新生の病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。急性間質性肺炎及び膠原病合併急速進行性間質性肺炎からなるDAD 15症例の剖検肺組織および4剖検症例の正常肺組織を用いて検討したところ、滲出期では、補正リンパ管密度に変化を認めなかったが、補正血管密度の有意な上昇を認めた。増殖期では、その線維化病変内にリンパ管の新生を認めたが、血管の新生は認めなかった。滲出期と比較して、補正血管密度および補正リンパ管密度には有意な変化を認めなかった。線維化期では、増殖期と比較して補正血管密度の有意な低下を認めた。3病期間の補正間質密度を比較すると、増殖期では滲出期と比較して有意な上昇を認め、さらに線維化期では増殖期と比較して有意で著明な低下を認めた。形態学的に検討したところ、増殖期の腔内線維化病変では、一部の新生リンパ管は孤立した構造と拡張した形状を呈していたが、増殖期後期および線維化期においては、新生リンパ管は既存リンパ管との間に連続性を獲得しその形状は虚脱していた。さらにこれらの新生リンパ管の内皮細胞では、二重染色においてマクロファージのマーカーであるCD68とD2-40および別のリンパ管マーカーであるvascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) との共発現が確認され、マクロファージのリンパ管内皮への形質転換という新たなリンパ管新生の機序の可能性が示唆された。DADの増殖期の腔内線維化病変に認めた新生リンパ管の非対構造は、可逆性の病態である創傷治癒や気管支炎でみられる対構造と異なっており、DAD病態の不可逆性に関与している可能性がある。また、線維化期の間質密度の低下は、リンパ管の水分ドレナージ機能の関与を示唆しており、結果的に、蜂巣肺に至る肺構造のリモデリングを助長している可能性がある。本論文は、DADの病態の進展におけるリンパ管新生の役割を明らかにし言及した最初の論文であり、その臨床的意義は大きい。

よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。